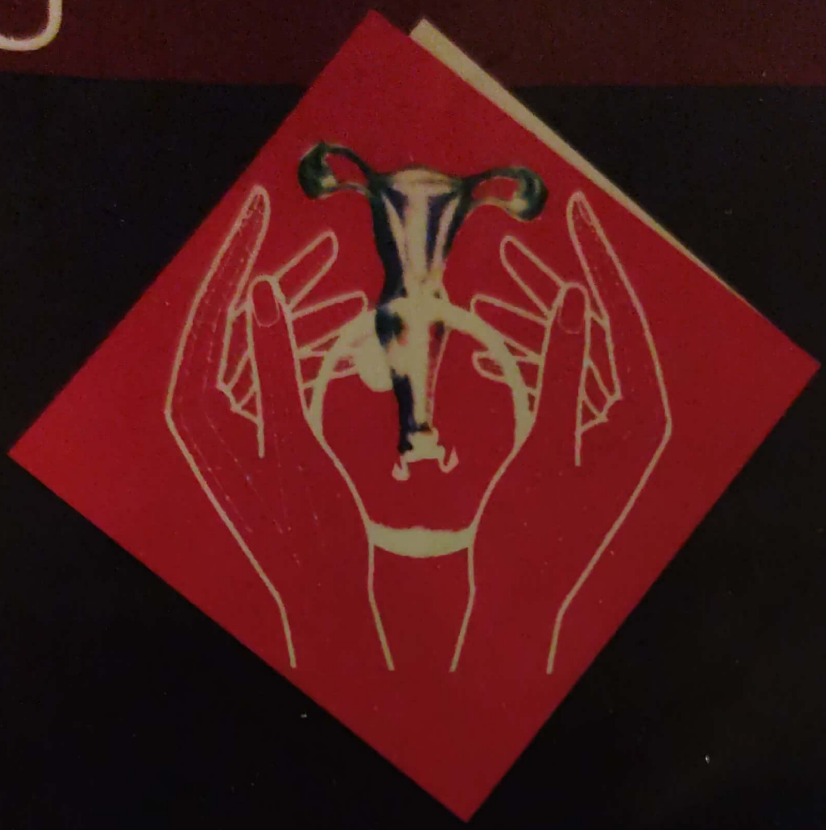
U

MEDICINĂ



CURS DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

2. Ginecologia

Prof. dr. MIHAI PRICOP
Colaboratori:
IOLANDA BLIDARU
NICOLAE IOANID

II K002v2

INSTITUTUL EUROPEAN

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
PRICOP, MIHAI

Curs de obstetrică și ginecologie / Mihai Pricop. - Iași: Institutul European, 2001.

2 vol.; 19 cm

ISBN 973-611-185-7

Vol. 2. - 2001, 336 p. - ISBN 973-611-187-3.

618(075.8)

Inv. 2511
II H22-1602

© Institutul European Iași
ISBN 973-611-185-7
vol. 2 ISBN 973-611-187-3

PRINTED IN ROMANIA

Curs de obstetrică şi ginecologie

Volumul 2

GINECOLOGIA

MIHAI PRICOP
Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi

colaboratori
IOLANDA BLIDARU
NICOLAE IOANID

INSTITUTUL EUROPEAN
2001

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE A ACTIVITĂȚII CICLICE A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ / 7

TULBURĂRI ALE CICLULUI MENSTRUAL. AMENOREEA PATOLOGICĂ / 17

- Amenoreea primară / 17
- Amenoreea secundară / 22
- Hemoragii disfuncționale / 27
- Dismenoreea / 32

INFECȚIILE APARATULUI GENITAL FEMININ / 35

TULBURĂRILE DE STATICĂ PELVINĂ / 89

ENDOMETRIOZA / 98

PLANIFICAREA FAMILIALĂ / 111

INFERTILITATEA CUPLULUI / 158

- Factorii feminini de sterilitate / 161
- Infertilitatea masculină / 180

MENOPAUZA. TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE / 193

FIBROMIOMATOZA UTERINĂ / 203
CANCERUL COLULUI UTERIN / 217
CANCERUL ENDOMETRIAL / 246
TUMORILE OVARULUI / 267
CANCERUL OVARIAN / 276
CANCERUL TUBAR / 297
CANCERUL GLANDEI MAMARE / 303

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE A ACTIVITĂȚII CICLICE A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ

Funcțiile structurilor genito-mamare sunt coordonate de un complex neuroendocrin care asigură existența unei integrități funcționale pe axa:

- comandă (cortex, hipotalamus);
- sinteză și eliberare (hipofiză, ovar);
- recepție (endometru).

și a unei sinergii în dublu sens (descendent - ascendent).

Înțelegerea fiziopatologiei funcției menstruale presupune, în mod esențial, abordarea fenomenului normal. Modul de declanșare a menstruației nu este complet elucidat. Sunt incriminate mai multe categorii de factori: nervoși, hormonali, chimici, metabolici, vasculari. Funcția menstruală ciclică, normală, se constituie ca unul dintre cele mai remarcabile fenomene biologice.

Sistemul hipotalamus-hipofiză-ovar-endometru formează o unitate morfofuncțională. Din motive didactice vor fi descrise, succint, elementele de bază legate de fiecare dintre componentele acestui sistem.

HIPOTALAMUSUL

Este o structură importantă a sistemului nervos, situată în zona ventrală şi bazală a diencefalului, având în componenţă:

- zona anterioară (nucleii supraoptic şi paraventricular);
- zona mediobazală (tubero-infundibulară) cu nucleii arcuat, ventromedial, dorsomedial şi hipotalamic posterior;
- zona posterioară (nucleii premamilari şi mamilari).

Celulele din nucleii supraoptic şi paraventricular sunt în legătură (axoni) cu hipofiza posterioară care depozitează hormonii secretaţi de aceşti nuclei (vasopresina şi oxitocina).

La nivelul zonei mediobazale se găseşte „aria hipofizotropă" formată din neuroni parvocelulari cu caractere secretorii (neuroni peptidergici) care secretă hormoni peptidici activi pe adenohipofiză. Axonii lor formează tractul tubero-infundibular prin care microvezi-culele de secreţie sunt transportate în reţeaua capilară primară a sistemului venos port hipotalamo-hipofizar, situată în eminenţa mediană.

În afara ariei hipofizotrope, acţionând prin intermediul ei, se află sistemul de reglare a factorilor de eliberare (*releasing regulating system*) care cuprinde aria peptidică, sistemul limbic şi epifiza.

Este evident că un singur hormon hipotalamic (GnRH) reglează secreţia gonadotropilor. Aceasta se face diferenţiat pentru LH şi FSH. Existenţa unui al doilea gonadotrop nu poate fi exclusă dar, dacă acesta există, ambii sunt localizaţi în aceleaşi celule. LHRH şi FSHRH sunt denumiţi GnRH pentru că nu s-a determinat dacă există unul sau doi hormoni diferiţi. Iniţial, GnRH a fost numit LHRH datorită acţiunii predominante LH, deşi produce şi eliberare de FSH.

GnRH guvernează secreţia hipofizară gonadotropă episodică. Periodicitatea şi amplitudinea ritmului pulsatil al stimulării gonadotrope exercitate de GnRH este critică în determinismul ciclicităţii funcţiei reproductive.

Scanned with OKEN Scanner

În dezvoltarea precoce, neuronii ce exprimă GnRH au fost identificați la nivelul epiteliului tractului olfactiv. Această origine epitelială furnizează o explicație pentru anosmia observată în insuficiența gonadotropă din sindromul Kallmann.

Debutul pubertății este un fenomen dirijat cortical prin intermediul eliberării pulsatile a GnRH hipotalamic. Activarea pubertară a programului secreției GnRH presupune un declin al inhibitorilor hipotalamici sau o creștere a stimulatorilor.

Inițierea secreției maxime de LH este legată de realizarea unui nivel critic de estrogeni în unitatea hipotalamo-hipofizară. Rolul de trigger este deținut de estrogeni dar mecanismul pare să includă și alte principii biologic active: catecolamine, prostaglandine, serotonina, endorfinele. Creșterea estrogenilor în perioada maturării foliculare este un semnal pentru eliberarea hipotalamică a GnRH, care va stimula sinteza și secreția gonadotrofinelor.

În afară de GnRH, în hipotalamus au fost descriși și alți neurohormoni peptidici activi pe adenohipofiză: GRH (neurohormon de eliberare a hormonului de creștere), somatostatina (GH-RIH) (inhibitor al eliberării GH), PIF (neurofactor asemănător dopaminei, inhibitor al eliberării PRL), PRF (factor de eliberare a PRL), CRH (neurohormon de eliberare a corticotropinei), TRH (eliberator al tireotropului), MRH (hormon de eliberare a melanocitostimulatorului), MIH (inhibitor al hormonului melanocitostimulant).

Unele dintre monoaminele eliberate la nivelul terminațiilor nervoase au rol în reglarea funcției gonadotrope: noradrenalina stimulează secreția de gonadotropine, dopamina inhibă secreția de PRL, serotonina inhibă secreția de GnRH și o stimulează pe cea de PRL. Există și un control opioidergic. Inhibiția endogenă opioidă a secreției de LH se realizează prin inhibarea secreției hipotalamice de GnRH.

Scanned with OKEN Scanner

ADENOHIPOFIZA

Hormonii gonadotropi secretaţi de hipofiză sunt FSH (hormonul foliculostimulant) şi LH (hormonul stimulator al luteinizării). Aceşti hormoni sunt produşi de celulele gonadotrope (bazofile) situate la periferia glandei (pentru FSH) şi central (pentru LH).

FSH şi LH sunt hormoni proteici şi îşi exercită acţiunile biologice prin intermediul adenozinfosfatului ciclic (mesager secundar). FSH deţine următoarele acţiuni: stimularea mitozei şi dezvoltării foliculare (rol morfogenetic), stimularea sintezei estrogenilor la nivelul granuloasei (pe baza substratului furnizat de teaca internă), stimularea sintezei receptorilor LH.

Rolurile LH sunt: controlul ovulaţiei şi dezvoltării corpului progestativ, stimularea producţiei de androgeni, blocarea creşterii foliculare şi controlul atreziei.

În ciclurile ovulatorii, dominanţa FSH din primele 8-10 zile este utilă maturaţiei foliculare şi producerii de receptori FSH şi LH. FSH stimulează aromataza şi 17β-OH-dehidrogenaza în procesul convertirii androgenului de origine tecală în estradiol (E_2). E_2 stimulează sinteza receptorilor FSH la nivelul granuloasei (pentru date suplimentare privind evoluţia foliculilor ovarieni şi mecanismul ovulaţiei se va consulta volumul I, *Obstetrica*).

Prolactina (PRL) este un hormon proteic produs de celulele lactotrope ale hipofizei anterioare (alte surse de PRL: endometrul, miometrul, placenta). Reglarea secreţiei de PRL este dependentă de sistemul dopaminergic central (PIF hipotalamic este un produs dopamin-like). La nivel hipotalamic, PRL inhibă secreţia GnRH, scade gonadotropinele hipofizare şi/sau blochează în ovar efectele lor fiziologice (exemplu: amenoreea din lactaţie).

Scanned with OKEN Scanner

OVARUL

O serie de cercetări recente sunt orientate asupra unui grup de hormoni proteici gonadali responsabili de exercitarea unui feedback selectiv asupra gonadotropinelor hipofizare.

Un prototip al acestor factori gonadali poate fi inhibina, produs al celulelor granuloasei (alte surse: placenta, SR, hipofiza).

Inhibina este implicată într-un clasic feedback negativ cu FSH, iar FSH este un regulator major al sintezei inhibinei. Mecanismul prin care inhibina scade producerea FSH este incomplet cunoscut.

Activina, un alt produs nesteroid ovarian, posedă acțiuni stimulatorii asupra secreției pituitare de FSH. La aceasta se adaugă efecte paracrine și autocrine asupra diferențierii celulelor gonadale. Activina inhibă producerea testosteronului la nivelul celulelor tecale.

Folistatina este un hormon polipeptidic, asemănător insulinei, sintetizat de corpul progestativ, placentă și, probabil, uter. Funcțiile sale principale sunt relaxarea miometrială (înainte și după implantarea oului) și maturarea cervicală.

Alți hormoni sau factori ovarieni:

• **Inhibitorul meiozei** (*Oocyte Meiosis Inhibitor*) (OMI). Se știe că mitozele din perioada dezvoltării ovariene precoce sunt blocate, ovogonia aflându-se în prima fază a meiozei până când foliculul matur ajunge sub influența descărcării preovulatorii de LH.

OMI este produs de celulele granuloasei și are drept acțiune blocarea meiozei până în momentul vârfului secretor preovulator.

• **Proteina regulatorie foliculară.** A fost izolată din lichidul folicular și i s-a atribuit o acțiune inhibitorie asupra aromatazei și, deci, asupra secreției de E_2. Alte două posibile roluri ar fi selecția foliculară și atrezia (atretogen natural).

Scanned with OKEN Scanner

• **Activatorul plasminogenului.** Stimulează transformarea plasminogenului în plasmină, o protează cu acţiuni fibrinolitice ce intervin în procesele rupturii foliculare şi ovulaţiei.

• **Factori de creştere.** Ovarul posedă factori de creştere capabili să intervină, prin mecanisme autocrine şi paracrine, în procesele mitotice, de creştere, angiogeneză şi diferenţiere (factorii de creştere de tip insulinic, factorul de creştere a fibroblastului, a nervului, factorul de creştere derivat din plachete etc.).

• **Hormonii peptidici originari din alte glande.** În acest grup sunt incluse următoarele peptide: derivaţi de proopiomelanocortină (ACTH, MSH, β-endorfina), proenkefalina şi prodinorfina, factori asemănători hormonilor de eliberare a gonadotropinelor, hormoni neurohipofizari (oxitocina şi vasopresina), renina, angiotensina, factorul natriuretic atrial, factorul de eliberare a corticotropinei.

• **Alte proteine ovariene.** Această categorie cuprinde: inhibitori şi stimulatori ai luteinizării, factorul inhibitor al peak-ului FSH şi LH, inhibitori ai legării gonadotrofinelor FSH, LH la nivelul receptorilor.

• **Alte peptide ovariene.** În acest grup sunt incluse peptide izolate din ovar şi, în general, considerate a fi asociate nervilor: peptida intestinală vasoactivă (VIP), neuropeptida Y, substanţa P, somatostatina.

Efectele VIP-ergice sunt în relaţie cu musculatura netedă ovariană. VIP intervine în stimularea steroidogenezei. Neuropeptida Y are rol în reglarea fluxurilor sanguine locale (vasoconstricţie).

Considerăm necesară prezentarea datelor privind hormonii şi factorii proteici ovarieni. Fără aceste cunoştinţe (prezentate, aici, sumar) nu poate fi înţeleasă complexitatea funcţională de la nivelul etapei ovariene a axei cortex-hipotalamus-hipofiză-endometru. Desi-

Scanned with OKEN Scanner

gur, în acest context, secrețiile ovariene de estrogeni și progesteron dețin roluri foarte importante.

ENDOMETRUL

Din punct de vedere morfologic, endometrul este un țesut țintă dinamic, un indicator foarte sensibil al funcționalității axei hormonale hipotalamo-hipofizo-ovariene. Într-o optică finalistă, transformările sale sunt adaptate procesului reproducerii, asigurând progresia spermatozoizilor (mediu favorabil supraviețuirii și activității migratorii), existența intrauterină a blastocistului înaintea implantării, nidația. Dacă realizarea programului nu ajunge în această fază, endometrul descuamă și se elimină.

Structura fundamentală a endometrului cuprinde epiteliul de suprafață, glandele tubulare (simple), corionul citogen (celule stromale, granulocite, fibre colagene, substanță interstițială, vase). Mucoasa uterină se divide în două straturi: bazal (profund, rezidual), ce persistă după menstruație, jucând un rol esențial în procesul cicatrizării și regenerării și funcțional (superficial), cu structură variabilă.

Endometrul este, prin excelență, țesut țintă pentru acțiunea estrogenilor și progesteronului, variațiile sale ciclice evocând o fluctuație a receptivității și stimulării.

Faza proliferativă grupează fenomenele de la nivelul glandelor, celulelor stromale și sistemului vascular. Aceste modificări se produc sub acțiunea stimulatoare a estrogenilor. Pe lângă proliferarea endometrului, E_2 induce dezvoltarea ribozomilor, mitocondriilor, aparatului Golgi, a lipozomilor și a celulelor glandulare.

Scanned with OKEN Scanner

Mucoasa continuă să prolifereze până în ziua a 17-a, aspectul torsionat al glandelor se accentuează, ele devin spiralate şi ramificate, în timp ce lumenul se măreşte.

Prima modificare histologică considerată specifică ovulaţiei se observă în ziua a 17-a (vacuole de glicogen subnucleare, la care se adaugă dispunerea, în palisadă, a nucleilor celulelor glandulare). În microscopie electronică, ovulaţia poate fi recunoscută prin apariţia în celulele glandulare a mitocondriilor gigante şi a aşa-numitelor sisteme canaliculare nucleare.

În faza luteală mijlocie (faza secretorie propriu-zisă), din zilele 19-20, există o producţie secretorie de tip apocrin, caracterizată prin protruzia, eventual detaşarea, porţiunilor apicale ale celulelor. Glicogenul şi mitocondriile migrează spre porţiunea apicală, iar aparatul Golgi atinge o dezvoltare maximă.

Etapa terminală a fazei secretorii (zilele 25-28) se caracterizează prin dispariţia triadei funcţionale (corpusculi intranucleari, mitocondrii, glicogen), prin fenomene de excreţie şi regresie citologică cu revenire la starea de repaus. Modificările stromale se manifestă prin edem, torsionări ale arterelor spiralate, predecidualizare (creştere de volum citonuclear, încărcare cu glicogen, creştere a sintezei nucleare de ADN).

Arterele endometrului provin din arterele miometriale radiale (ramuri din artera uterină). Arterele miometriale dau arterele bazale rectilinii ce se subdivid în zona reziduală, producând o reţea capilară ce vascularizează această zonă şi arteriole spiralate ce irigă zona funcţională prezentând modificări structurale în cursul ciclului menstrual.

În faza proliferativă există 3-7 spire ce merg până la 2/3 din stroma funcţională, la distanţă de epiteliu. În faza secretorie se produce o hipervascularizaţie dependentă hormonal, o condensare a spi-

Scanned with OKEN Scanner

relor (prin creșterea disproporționată a arteriolelor în raport cu mucoasa) și o vasodilatație importantă ce interesează lacurile venoase, sistemul venos și rețelele capilare subepitelială și periglandulară. În ziua a 24-a, lungimea arterelor spiralate este de circa 10 ori mai mare decât grosimea stratului superficial.

La nivelul porțiunii superficiale a stratului funcțional există numeroase anastomoze arterio-venoase, specifice endometrului uman, funcționale numai în perioada menstruală.

Prostaglandinele E_2 și $F_{2\alpha}$ cresc semnificativ în ziua a 25-a și următoarele. Ele au un efect vasoconstrictor asupra arterelor spiralate și stimulează contracția miometrului în scopul expulziei endometrului degenerat. Afectarea enzimatic-lizozomală a epiteliului vascular favorizează acolarea plachetară, eliberarea de PG, tromboza vasculară și, eventual, necroza tisulară.

Endometrul își reduce rapid grosimea la jumătate, arteriolele spiralate se tasează, se produc tulburări hemodinamice și eliminarea lor o dată cu celelalte elemente ale stratului funcțional. Menstruația este, deci, un clivaj hemoragic al mucoasei uterine funcționale, realizat pe baza modificărilor vasculare dependente de factorii hormonali (progesteron, estrogeni, relaxină, prostaglandine).

Clivajul mucoasei uterine este consecința unei ischemii tranzitorii ce antrenează infarctizarea și necroza endometrului ischemiat. Limitele descuamării sunt apreciate diferit:

- 3/4 din grosimea endometrului, rămânând intact doar stratul bazal;
- compacta și o parte variabilă din spongioasă;
- numai straturile superficiale.

Menstruația este o sângerare uterină ce însoțește deteriorările endometriale, instalate ca urmare a unui ciclu ovarian normal. Sânge-

Scanned with OKEN Scanner

rarea este însoţită de eliminare de detritusuri celulare la nivelul stratului funcţional endometrial şi de transudat, întregul fluid fiind incoagulabil.

Intervalul mediu, normal, între menstruaţii este de 28-29 zile dar şi intervalul 24-35 zile este considerat a se încadra în limite normale. Durata medie este de 4-5 zile, în limite mai largi fiind de 2-9 zile.

Se acceptă că scăderea brutală a secreţiilor de E_2 şi P este responsabilă de inducerea fenomenelor ce conduc la eliminarea ciclică a endometrului funcţional. Procesul este complex şi antrenează numeroase participări: PG, leucotriene, enzime lizozomale, factorul de activare plachetară, interleukina 1, factorul de necroză tumorală, fibrinolizine. În limitarea acestui proces ar interveni factorul de creştere a fibroblaştilor, PGE_2, angiotensina.

Scanned with OKEN Scanner